



Studies in the genetics of chronic obstructive pulmonary disease

| | |
|----------|---|
| 著者 | Hegab Ahmed Elsayed Moustafa |
| 内容記述 | Thesis (Ph. D. in Medical Sciences)--University of Tsukuba, (A), no. 4085, 2006.3.24 Includes bibliographical references Includes supplementary treatises |
| 発行年 | 2006 |
| その他のタイトル | 慢性閉塞性肺疾患の遺伝的要因の研究 |
| URL | http://hdl.handle.net/2241/18143 |

| | |
|-------------|--|
| 氏 名 (国籍) | ヒガブ アハマド (エジプト) |
| 学 位 の 種 類 | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 博 甲 第 4085 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 18 年 3 月 24 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 審 査 研 究 科 | 人間総合科学研究科 |
| 学 位 論 文 題 目 | Studies in genetics of chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患の遺伝的要因の研究) |

| | | | |
|-----|---------|---------|---------|
| 主 査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 有 波 忠 雄 |
| 副 査 | 筑波大学助教授 | 医学博士 | 鬼 塚 正 孝 |
| 副 査 | 筑波大学助教授 | 博士 (医学) | 堤 明 人 |
| 副 査 | 筑波大学講師 | 博士 (医学) | 川 西 洋 一 |

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は緩徐に進行する気流制限を特徴とする疾患である。気流制限は、末梢気道や肺実質組織において起こる異常な炎症反応による。COPD の原因の 90% 以上は喫煙であるが、喫煙者の約 15% 程度しか COPD を発症しない。COPD は同一家系内に集積することが知られており、また発症には人種差がある。これらのことより、COPD の発症には遺伝因子が関与していると考えられる。本研究では COPD 発症に関係している遺伝的要因を解明する目的のため、候補遺伝子の多型について、疾患群と正常群を対象としたケース・コントロール関連解析を行った。さらに一部の多型については機能解析を行った。

(対象と方法)

対象はブリンクマン指数が 450 以上の重喫煙者とし、日本人 COPD 群 88 人、正常群 61 人、エジプト人 COPD 群 106 人、正常群 72 人を集めた。COPD の診断は息切れと慢性的な気道分泌亢進、胸部レントゲン検査による気腫化像、スパイロメトリーで 1 秒率が 70% 未満の基準を満たすこととし、他の重症肺疾患は除外した。候補遺伝子多型として、粘液分泌に関係する hCLCA1 (+126G/T, +5080T/C, +13924T/A, +25133C/T, +31384T/C), アンチプロテアーゼ TIMP-2 (-418G/C, +853G/A), 炎症性サイトカイン TNF α (-308G/A, +489G/A), IL1 β (-511C/T, -31T/C, +3954C/T) ILIRN (イントロン 2 内縦列反復配列 (VNTR)), 気道過敏性亢進に関係する IL4 (-589C/T, -33C/T, イントロン 3 内 VNTR), IL13 (-1111C/T, +2044G/A), ADRB2 (+46A/G, +79C/G) を選択した。ゲノタイプの決定は、SNP については PCR-RFLP 法, DNA シークエンス法, TaqMan PCR 法により, VNTR については PCR 法により行った。また近傍に存在する多型については、ハプロタイプの発現頻度を計算し、これについてもケース・コントロール関連解析を行った。さらに TIMP-2 遺伝子プロモーター領域の -418G/C 多型については SEAP (secreted alkaline phosphatase) レポーターアッセイにより野生型と変異型のプロモーター活性を比較検討した。

(結果)

個々の多型の解析では、日本人は hCLCA1 (+13924T/A), TIMP-2 (-418G/C, +853G/A) において、またエジプト人では hCLCA1 (+5080T/C), TIMP-2 (+853G/A), ADRB2 (+79C/G) において 2 群間で発現頻度に有意な差が認められた。ハプロタイプの解析では、日本人では (hCLCA1+126G/T: +13924T/A: +25133C/T: +31384T/C), (IL4-589C/T: IL4VNTR), (IL4-33C/T: IL4VNTR) のハプロタイプで、またエジプト人では (IL1-511C/T: IL1+3954C/T), (IL1-31T/C: IL1+3954C/T), (IL4-589C/T: ADRB2+79C/G), (IL4VNTR: ADRB2+79C/G) において、2 群間で発現頻度に有意な差が認められた。TIMP-2-418G/C のプロモーター活性の比較では、野生型と変異型の間に活性の違いは認められなかった。

(考察)

2 群間で発現頻度に有意な差が認められた遺伝子多型の中で、プロモーター領域の多型についてはプロモーター活性の違いが蛋白発現量の増減をもたらす可能性が考えられた。しかしながら、TIMP-2 についてはこの可能性は否定された。hCLCA1 (+5080T/C, +25133T/C), ADRB2 (+46A/G, +79C/G) 多型はアミノ酸置換を起こす non-synonymous SNP であり、蛋白機能に変化を与える可能性が考えられた。一方それ以外の多型については synonymous SNP あるいはイントロン領域に存在するものであり、直接蛋白機能に影響を与える可能性は低い、他の機能的な SNP と連鎖不平衡にある可能性が考えられた。

COPD の様な多因子疾患では、人種が違い加わる因子が異なっている場合でも、発現型が同じになる可能性が考えられた。また、COPD は気道病変優位型と気腫化病変優位型を併せもった病態であり、人種が異なると病態が異なり、責任遺伝子多型も異なってくる可能性も考えられた。

(結論)

hCLCA1, TIMP-2, IL1, ADRB2, IL4 遺伝子の多型は喫煙刺激による COPD の発症に関係していると考えられた。また、人種が異なると、異なった遺伝子多型が COPD 発症に関与している可能性が考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

著者は在学中慢性閉塞性肺疾患に関連する遺伝子多型を候補遺伝子法で精力的に行った。本論文は対象数が比較的少なく、実験的に掘り下げたデータが少ない点が弱点ではあるが、複数の民族で研究を行い、比較的論文数が少ないこの分野で目立った成果を発表し続けた筆者による原著論文をまとめて、dissertation 形式の論文にしたものである。有意義な論文であると評価された。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。